

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AGAMREE 40 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml suspensijas satur 40 mg vamorolona (*vamorolone*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs ml suspensijas satur 1 mg nātrija benzoāta (E 211).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Suspensija iekšķīgai lietošanai

Balta vai gandrīz balta suspensija.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

AGAMREE ir indicēts Dišēna muskuļu distrofijas (DMD) ārstēšanai 4 gadus veciem un vecākiem pacientiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar AGAMREE drīkst uzsākt tikai ārsti-speciālisti ar pieredzi Dišēna muskuļu distrofijas ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā vamorolona deva ir 6 mg/kg vienu reizi dienā pacientiem, kas sver mazāk par 40 kg.

Pacientiem, kuri sver 40 kg un vairāk, ieteicamā vamorolona deva ir 240 mg (ekvivalenta 6 ml) vienu reizi dienā.

Dienas devu var samazināt līdz 4 mg/kg dienā vai 2 mg/kg dienā, pamatojoties uz individuālo panesamību. Pacientiem devu diapazonā ir jāsaglabā augstākā panesamā deva.

1. tabula. Dozēšanas tabula

Ķermeņa masa (kg)	6 mg/kg dienā		4 mg/kg dienā		2 mg/kg dienā	
	Deva, mg	Deva, ml	Deva, mg	Deva, ml	Deva, mg	Deva, ml
12-13	72	1,8	48	1,2	24	0,6

	6 mg/kg dienā		4 mg/kg dienā		2 mg/kg dienā	
Ķermeņa masa (kg)	Deva, mg	Deva, ml	Deva, mg	Deva, ml	Deva, mg	Deva, ml
14-15	84	2,1	56	1,4	28	0,7
16-17	96	2,4	64	1,6	32	0,8
18-19	108	2,7	72	1,8	36	0,9
20-21	120	3	80	2	40	1
22-23	132	3,3	88	2,2	44	1,1
24-25	144	3,6	96	2,4	48	1,2
26-27	156	3,9	104	2,6	52	1,3
28-29	168	4,2	112	2,8	56	1,4
30-31	180	4,5	120	3	60	1,5
32-33	192	4,8	128	3,2	64	1,6
34-35	204	5,1	136	3,4	68	1,7
36-37	216	5,4	144	3,6	72	1,8
38-39	228	5,7	152	3,8	76	1,9
40 kg un vairāk	240	6	160	4	80	2

Ja ārstēšana ir veikta ilgāk par vienu nedēļu, vamorolona devu nedrīkst strauji samazināt (skatīt 4.4. apakšpunktu). Deva jāsamazina pakāpeniski vairāku nedēļu laikā, samazinot to par aptuveni 20 %, salīdzinot ar iepriekš lietoto devu. Katra sašaurināšanas posma ilgums jāpielāgo atkarībā no individuālās panesamības.

Īpašas populācijas

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc Čailda-Pjū klasifikācijas) deva nav jāpielāgo.

Ieteicamā vamorolona dienas deva pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc Čailda-Pjū klasifikācijas) ir 2 mg/kg dienā pacientiem ar ķermeņa masu līdz 40 kg un 80 mg pacientiem ar ķermeņa masu 40 kg un vairāk (skatīt 5.2 apakšpunktu). Pacientus ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc Čailda-Pjū klasifikācijas) nedrīkst ārstēt ar vamorolonu. Skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu.

Pediatriskā populācija

AGAMREE drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 4 gadu vecumam, nav pierādīta.

Lietošanas veids

AGAMREE paredzēta iekšķīgai lietošanai. AGAMREE var lietot ēdienreizes laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Perorālo suspensiju pirms devas lietošanas nepieciešams atkārtoti izklaidēt, sakratot pudelīti.

AGAMREE devas mērīšanai mililitros jāizmanto tikai zālēm pievienotā perorālā šļirce. Pēc tam, kad attiecīgā deva ir ievilkta perorālajā šļircē, tā jāievada tieši mutē.

Šļirce pēc lietošanas ir jāizjauc, jāizskalo zem tekoša auksta krāna ūdens un jāžāvē gaisā. Līdz nākamajai lietošanai tā jāuzglabā kastītē. Perorālo šļirci var izmantot līdz 45 dienām, tad tā jālikvidē un jāizmanto otrā iepakojumā esošā perorālā šļirce.

AGAMREE suspensijas iekšķīgai lietošanai ievadišana, izmantojot enterālo barošanas zondi
AGAMREE suspensiju iekšķīgai lietošanai var ievadīt caur enterālo barošanas zondi (skatīt 6.6 apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Smagi aknu darbības traucējumi (C klase pēc Čailda-Pjū klasifikācijas).

Dzīvu vai dzīvu novājinātu vakcīnu lietošana 6 nedēļas pirms ārstēšanas uzsākšanas un ārstēšanas laikā (skatīt 4. 4 apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Endokrīnās funkcijas izmaiņas

Vamorolons izraisa endokrīnās funkcijas izmaiņas, īpaši hroniskas lietošanas gadījumā.

Turklāt pacientiem ar izmainītu vairogdziedzera darbību vai feohromocitomu var būt palielināts endokrīnās sistēmas darbības traucējumu risks.

Virsnieru mazspējas risks

Vamorolons izraisa no devas atkarīgu un atgriezenisku hipotalāma-hipofīzes-virsnieru ass (HPA ass) nomākumu, kas var izraisīt sekundāru virsnieru mazspēju, kura var saglabāties vairākus mēnešus pēc ilgstošas terapijas pārtraukšanas. Hroniskas virsnieru mazspējas pakāpe pacientiem ir dažāda, un tā ir atkarīga no devas un terapijas ilguma.

Akūta virsnieru mazspēja (saukta arī par virsnieru krīzi) var rasties paaugstināta stresa periodā vai ja vamorolona deva tiek samazināta vai zāļu lietošana tiek pēkšņi pārtraukta. Šis stāvoklis var būt letāls. Virsnieru krīzes simptomi var būt pārmērīgs nogurums, negaidīts vājums, vemšana, reibonis vai apjukums. Risku mazina, pakāpeniski samazinot devu vai pārtraucot ārstēšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pastiprināta stresa periodos, piemēram, akūtas infekcijas, traumatisku ievainojumu vai ķirurģiskas procedūras laikā, pacienti jānovēro, vai neparādās akūtas virsnieru mazspējas pazīmes, un regulāra ārstēšana ar *AGAMREE* uz laiku jāpapildina ar sistēmisku hidrokortizonu, lai novērstu virsnieru krīzes risku. Nav pieejami dati par *AGAMREE* devas palielināšanas ietekmi paaugstināta stresa situācijās.

Pacientam jāiesaka nēsāt līdzī pacienta brīdinājuma kartīti, kurā sniegta svarīga drošuma informācija, lai palīdzētu ātri atpazīt un ārstēt virsnieru krīzi.

Pēc pēkšņas glikokortikoīdu lietošanas pārtraukšanas var rasties steroīdu "atcelšanas sindroms", kas šķietami nav saistīts ar adrenokortikālu nepietiekamību. Šis sindroms ietver tādus simptomus kā anoreksija, slikta dūša, vemšana, letarģija, galvassāpes, drudzis, locītavu sāpes, deskvamācija, mialģija un/vai ķermeņa masas zudums. Tiek uzskatīts, ka šo ietekmi drīzāk izraisa pēkšņas glikokortikoīdu koncentrācijas izmaiņas, nevis zems glikokortikoīdu līmenis.

Pāreja no glikokortikoīdu terapijas uz *AGAMREE*

Pacienti var pāriet no perorālas glikokortikoīdu (piemēram, prednizona vai deflazakorta) terapijas uz *AGAMREE* bez nepieciešamības pārtraukt ārstēšanu vai iepriekš samazināt glikokortikoīdu devu. Pacientiem, kuri iepriekš pastāvīgi lietojuši glikokortikoīdus, jāpāriet uz *AGAMREE* 6 mg/kg/dienā, lai samazinātu virsnieru krīzes risku.

Kermeņa masas palielināšanās

Vamorolons ir saistīts ar no devas atkarīgu ēstgribas palielināšanos un ķermeņa masas pieaugumu, galvenokārt pirmajos ārstēšanas mēnešos. Pirms ārstēšanas ar *AGAMREE* un tās laikā jāsniedz vecumam piemēroti uztura ieteikumi saskaņā ar vispārīgiem ieteikumiem par uztura kontroli pacientiem ar DMD.

Apsvērumi par lietošanu pacientiem ar izmainītu vairogdziedzera funkciju

Glikokortikoīdu metaboliskais klīrenss var būt samazināts hipotireoīdiem un palielināts hipertireoīdiem pacientiem. Nav zināms, vai vamorolonu ietekmē tādā pašā veidā, bet pacienta vairogdziedzera stāvokļa izmaiņu dēļ var būt nepieciešama devas pielāgošana.

Oftalmoloģiskā iedarbība

Glikokortikoīdi var izraisīt aizmugurējo subkapsulāro kataraktu, glaukomu ar iespējamiem redzes nervu bojājumiem un var palielināt baktēriju, sēnīšu vai vīrusu izraisītu sekundāru acu infekciju risku.

Risks izraisīt oftalmoloģisku iedarbību, lietojot *AGAMREE*, nav zināms.

Palielināts infekciju risks

Iekaisuma atbildes reakcijas un imūnās funkcijas nomākšana var palielināt uzņēmību pret infekcijām un to smagumu. Var notikt latentu infekciju aktivizēšanās vai papildu infekciju saasināšanās. Klīniskā aina bieži vien ir atipiska, smagas infekcijas var būt maskētas un var sasniegt progresējošu stadiju, pirms tiek atpazītas.

Šīs infekcijas var būt smagas un dažkārt letālas.

Lai gan klīniskajos pētījumos, lietojot vamorolonu, netika novērots palielināts infekciju biežums vai smagums, ierobežota ilgtermiņa pieredze neļauj izslēgt paaugstinātu infekciju risku.

Infekciju attīstība ir jāuzrauga. Pacientiem ar infekcijas simptomiem, kuri saņem pastāvīgu ārstēšanu ar vamorolonu, ir jāpiemēro diagnostikas un terapeitiskās stratēģijas. Pacientiem, kuriem ir vidējas vai smagas infekcijas un kuri tiek ārstēti ar vamorolonu, jāapsver iespēja papildināt terapiju ar hidrokortizonu.

Cukura diabēts

Ilgstoša ārstēšana ar kortikosteroīdiem var palielināt cukura diabēta risku.

Vamorolona klīniskajos pētījumos nav novērotas klīniski nozīmīgas glikozes metabolisma izmaiņas, ilgtermiņa dati ir ierobežoti. Pacientiem, kuri ilgstoši tiek ārstēti ar vamorolonu, regulāri jākontrolē cukura līmenis asinīs.

Vakcinācija

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar glikokortikoīdiem, atbildes reakcija uz dzīvām vai dzīvām novājinātām vakcīnām var mainīties.

Risks, lietojot *AGAMREE*, nav zināms.

Dzīvas novājinātas vai dzīvas vakcīnas jāievada vismaz 6 nedēļas pirms uzsākt ārstēšanu ar *AGAMREE*.

Pacientiem, kuriem anamnēzē nav bijušas vējbakas vai kuri nav vakcināti, pirms uzsākt ārstēšanu ar *AGAMREE* jāuzsāk vakcinācija pret *varicella zoster* vīrusu.

Trombembolijas notikumi

Novērojumu pētījumos ar glikokortikoīdiem novērots palielināts trombembolijas (tostarp venozas trombembolijas) risks, īpaši, ja tiek lietotas lielākas kumulatīvās glikokortikoīdu devas.

Risks, lietojot *AGAMREE*, nav zināms. *AGAMREE* piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir vai varētu būt nosliece uz trombemboliskiem traucējumiem.

Anafilakse

Reti anafilakses gadījumi ir novēroti pacientiem, kuri saņēma glikokortikoīdu terapiju.

Vamorolonam ir strukturāla līdzība ar glikokortikoīdiem, un, ārstējot pacientus ar zināmu paaugstinātu jutību pret glikokortikoīdiem, tas jālieto piesardzīgi..

Aknu darbības traucējumi

Vamorolons nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu bojājumiem (C klase pēc Čailda-Pjū klasifikācijas), un šiem pacientiem to nedrīkst lietot (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar citām zālēm

UGT substrāti

Zāļu mijiedarbības potenciāls, kas saistīts ar UGT, nav pilnībā novērtēts, tāpēc jāizvairās lietot visus UGT inhibitorus kā vienlaicīgi lietotas zāles un, ja tas ir medicīniski nepieciešams, tie jālieto piesardzīgi.

Palīgvielas

Nātrija benzoāts

Šīs zāles satur 1 mg nātrija benzoāta katrā 1 ml, kas ir līdzvērtīgi 100 mg/100 ml.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) 7,5 ml,- būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Vamorolons darbojas kā mineralokortikoīdu receptoru antagonists. Vamorolona lietošana kombinācijā ar mineralokortikoīdu receptoru antagonistu var palielināt hiperkaliēmijas risku. Pacientiem, kuri lietoja vamorolonu vienu pašu vai kombinācijā ar eplerenonu vai spironolaktonu, hiperkaliēmijas gadījumi netika novēroti. Ieteicams kontrolēt kālija līmeni vienu mēnesi pēc vamorolona un mineralokortikoīdu receptoru antagonista kombinācijas lietošanas sākuma. Hiperkaliēmijas gadījumā jāapsver mineralokortikoīdu receptoru antagonista devas samazināšana.

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Citu zāļu ietekme uz vamorolonu

Vienlaicīga lietošana ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru itrakonazolu veseliem cilvēkiem izraisīja vamorolona laukuma zem koncentrācijas plazmā un laika līknes palielināšanos 1,45 reizes. Ieteicamā vamorolona deva, lietojot kopā ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, telitromicīnu, klaritromicīnu, vorikonazolu, greipfrūtu sulu), ir 4 mg/kg dienā.

Spēcīgi CYP3A4 induktori vai spēcīgi PXR induktori (piemēram, karbamazepīns, fenitoīns, rifampicīns, divšķautņu asinszāle) var pazemināt vamorolona koncentrāciju plazmā un izraisīt efektivitātes zudumu, tāpēc ir jāapsver alternatīvas ārstēšanas iespējas ar zālēm, kas nav spēcīgi

CYP3A4 aktivitātes induktori. Vienlaicīga ārstēšana ar vidēji spēcīgu PXR vai CYP3A4 induktoru jālieto piesardzīgi, jo attiecīgi var samazināties vamorolona koncentrācija plazmā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pieejami dati par vamorolona lietošanu grūtniecēm. Reproductīvās toksicitātes pētījumi ar vamorolonu dzīvniekiem nav veikti. Pētījumos ar dzīvniekiem glikokortikoīdi ir saistīti ar dažāda veida malformācijām (aukslēju šķeltne, skeleta malformācijas), tomēr to nozīme cilvēkiem nav zināma.

AGAMREE nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar vamorolonu.

Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcija ārstēšanas ar *AGAMREE* laikā.

Barošana ar krūti

Nav datu par vamorolona vai tā metabolītu izdalīšanos cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Ārstēšanas ar *AGAMREE* laikā jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

Fertilitāte

Nav pieejami klīniskie dati par vamorolona ietekmi uz fertilitāti.

Ilgstoša ārstēšana ar vamorolonu kavēja suņu tēviņu un mātīšu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

AGAMREE neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības, lietojot vamorolonu 6 mg/kg/dienā, ir kušingoīda pazīmes (28,6 %), vemšana (14,3 %), ķermeņa masas pieaugums (10,7 %) un aizkaitināmība (10,7 %). Šīs blakusparādības ir atkarīgas no devas, par tām parasti tiek ziņots pirmajos ārstēšanas mēnešos, un laika gaitā, turpinot ārstēšanu, tām ir tendence samazināties vai stabilizēties.

Vamorolons izraisa hipotalāma-pituitārās-adrenālās ass nomākumu, kas ir atkarīgs no devas un ārstēšanas ilguma. Akūta virsnieru mazspēja (virsnieru krīze) ir nopietns efekts, kas var rasties paaugstināta stresa laikā, vai, ja vamorolona deva tiek pēkšņi samazināta vai atcelta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas turpmāk saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmas klasi un biežumu. Tabulā iekļautas placebo kontrolētajā pētījumā ārstētajiem pacientiem - tiem pacientiem, kurus ārstēja ar vamorolonu 6 mg/kg dienā (1. grupa),- novērotās blakusparādības. Sastopamības biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) (ieskaitot atsevišķus gadījumus), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Nevēlamā blakusparādība (ieteicamais termiņš)	Biežums
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Kušingoīds	Ļoti bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Palielināta ķermeņa masa Palielināta ēstgriba	Ļoti bieži
Psihiskie traucējumi	Aizkaitināmība	Ļoti bieži
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Vemšana Vēdera sāpes Sāpes vēdera augšdaļā Caureja	Ļoti bieži Bieži Bieži Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Bieži

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Kušingoīda pazīmes

Kušingoīda pazīmes (hiperkortizolisms) bija visbiežāk ziņotā blakusparādība, lietojot vamorolonu 6 mg/kg dienā (28,6 %). Kušingoīda pazīmju biežums vamorolona 2 mg/kg dienā grupā bija zemāks (6,7 %). Klīniskajā pētījumā tika ziņots par tādām kušingoīda pazīmēm kā viegls vai vidējs “sejas masas pieaugums” vai “noapaļota seja”. Lielākajai daļai pacientu kušingoīda pazīmes parādījās pirmajos 6 ārstēšanas mēnešos (28,6 % no 0. līdz 6. mēnesim salīdzinājumā ar 3,6 % no 6. līdz 12. mēnesim, lietojot vamorolonu 6 mg/kg/dienā), un to dēļ ārstēšana netika pārtraukta.

Uzvedības problēmas

Pirmajos 6 ārstēšanas mēnešos biežāk tika ziņots par uzvedības problēmām, lietojot vamorolonu 6 mg/kg/dienā (21,4 %) nekā lietojot vamorolonu 2 mg/kg/dienā (16,7 %) vai placebo (13,8 %) biežāk sastopamu notikumu, kas raksturoti kā viegla aizkaitināmība, dēļ (10,7 %, lietojot 6 mg/kg/dienā, un nevienam pacientam, lietojot 2 mg/kg/dienā vai placebo). Lielākā daļa uzvedības problēmu radās pirmajos 3 ārstēšanas mēnešos un izzuda bez ārstēšanas pārtraukšanas. No 6. līdz 12. mēnesim uzvedības problēmu biežums samazinājās abām vamorolona devām (10,7 % vamorolonam 6 mg/kg/dienā un 7,1 % vamorolonam 2 mg/kg/dienā).

Ķermeņa masas palielināšanās

Vamorolons ir saistīts ar ēstgribas un ķermeņa masas palielināšanos. Lielākā daļa ķermeņa masas pieauguma notikumu vamorolona 6 mg/kg/dienā grupā tika ziņoti pirmajos 6 ārstēšanas mēnešos (17,9 % no 0 līdz 6 mēnešiem, salīdzinot ar 0 % no 6 līdz 12 mēnešiem). Ķermeņa masas pieaugums bija līdzīgs vamorolonam 2 mg/kg/dienā (3,3 %) un placebo (6,9 %). Pirms ārstēšanas ar AGAMREE un tās laikā jāsniedz vecumam atbilstoši uztura ieteikumi saskaņā ar vispārīgiem ieteikumiem par uztura pārvaldību pacientiem ar DMD (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas pārtraukšanas pazīmes un simptomi

Pēkšņa vamorolona dienas devas samazināšana vai lietošanas pārtraukšana pēc ilgāk par vienu nedēļu ilgas ārstēšanas var izraisīt virsnieru krīzi (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Nevēlamās blakusparādības pediātriskiem pacientiem ar DMD, kuri tika ārstēti ar vamorolonu, bija līdzīgas pēc biežuma un veida 4 gadus veciem un vecākiem pacientiem.

Nevēlamo blakusparādību veids un biežums pacientiem, kuri vecāki par 7 gadiem, bija līdzīgs tam, kas novērots 4 līdz 7 gadus veciem pacientiem. Nav pieejama informācija par vamorolona ietekmi uz pubertālo attīstību.

Lielāku uzvedības problēmu biežumu novēroja <5 gadus veciem pacientiem salīdzinājumā ar ≥5 gadus veciem pacientiem, ārstējot ar vamorolona devu 2–6 mg/kg/dienā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Akūtas pārdozēšanas ārstēšana ir tūlītējas atbalstoša un simptomātiska terapija. Var apsvērt kuņģa skalošanu vai vemšanas ierosināšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: glikokortikoloīdi, ATĶ kods: H02AB18

Darbības mehānisms

Vamorolons ir disociatīvs kortikosteroīds, kas selektīvi saistās ar glikokortikoloīdu receptori, kas izraisa pretiekaisuma iedarbību, inhibējot NF-κB mediēto gēnu transkripciju, bet mazāk aktivizē citu gēnu transkripciju. Turklāt vamorolons kavē aldosterona aktivizēto mineralokortikoloīdu receptori. Savas specifiskās struktūras dēļ vamorolons, visticamāk, nav 11β-hidroksisteroīdu dehidrogenāžu substrāts, un tāpēc tas nav pakļauts lokālai audu amplifikācijai. Precīzs vamorolona terapeitiskās iedarbības mehānisms pacientiem ar DMD nav zināms.

Farmakodinamiskā iedarbība

Klīniskajos pētījumos vamorolons izraisīja no devas atkarīgu rīta kortizola līmeņa pazemināšanos. Klīniskajos pētījumos ar vamorolonu novēroja no devas atkarīgu hemoglobīna, hematokrīta, eritrocītu, leukocītu un limfocītu skaita pieaugumu. Netika novērotas būtiskas vidējā neitrofilu skaita vai nenobriedušo granulocītu skaita izmaiņas. Augsta blīvuma lipoproteīnu (ABL) holesterīna un triglicerīdu līmenis palielinājās atkarībā no devas. Līdz 30 ārstēšanas mēnešiem nebija nozīmīgas ietekmes uz glikozes metabolismu.

Atšķirībā no kortikosteroīdiem vamorolons pēc 48 nedēļām klīniskajos pētījumos neizraisīja ne kaulu metabolisma samazināšanos, ko mēra ar kaulu aprites marķieriem, ne arī būtisku mugurkaula jostas daļas kaulu mineralizācijas parametru samazināšanos, izmantojot divenerģijas rentgenabsorbciju (DXA). Kaulu lūzumu risks pacientiem ar DMD, kuri ārstēti ar vamorolonu, nav konstatēts.

Klīniskā efektivitāte un drošums

AGAMREE efektivitāte DMD ārstēšanā tika novērtēta 1. pētījumā - daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, paralēlu grupu, placebo un aktīvi kontrolētā 24 nedēļu ilgā pētījumā, kam sekoja dubultmaskēta pagarinājuma fāze. Pētījuma populāciju veidoja 121 vīriešu dzimuma pediatrikais pacients vecumā no 4 līdz < 7 gadiem laikā, kad tika iesaistīti pētījumā, kuri nebija lietojuši kortikosteroīdus, un ambulatori ar apstiprinātu DMD diagnozi.

1. pētījumā 121 pacients tika nejauši izvēlēts vienam no šādiem ārstēšanas veidiem: vamorolons 6 mg/kg/dienā (n = 30), vamorolons 2 mg/kg/dienā (n = 30), aktīvās salīdzinājuma zāles prednizons 0,75 mg/kg/dienā (n = 31) vai placebo (n = 30). Pēc 24 nedēļām (1. periods, primārā efektivitātes analīze) pacienti, kuri saņēma prednizonu vai placebo, saskaņā ar sākotnēji noteikto randomizācijas shēmu tika

atkārtoti iedalīti, lai saņemtu vamorolonu 6 mg/kg/dienā vai 2 mg/kg/dienā papildu 20 ārstēšanas nedēļas (2. periods).

1. pētījumā efektivitāti vērtēja, novērtējot no sākotnējā līmeņa līdz 24. nedēļai laika līdz stāvēšanai (celšanās) ātruma izmaiņas, piemērojot laika līdz stāvēšanai testu (*Time to Stand Test*, TTSTAND), salīdzinot vamorolonu 6 mg/kg/dienā ar placebo. Iepriekš noteiktā hierarhiskā analīze par attiecīgajiem sekundārajiem mērķa kritērijiem ietvēra TTSTAND ātruma izmaiņas no sākotnējā līmeņa vamorolonu 2 mg/kg/dienā salīdzinot ar placebo grupu, 6 minūšu gājiena testā (*6 Minute Walk Test*, 6MWT) attāluma izmaiņas no sākotnējā līmeņa vamorolonu 6 mg/kg/dienā, kam sekoja 2 mg/kg/dienā, salīdzinot ar placebo.

Ārstējot ar vamorolonu 6 mg/kg/dienā un 2 mg/kg/dienā, statistiski nozīmīgi uzlabojās TTSTAND ātruma izmaiņas un 6MWT attāluma izmaiņas no sākotnējā līmeņa līdz 24. nedēļai salīdzinājumā ar placebo (skatīt 2. tabulu). 1. pētījums netika izstrādāts tā, lai saglabātu kopējo I tipa kļūdu biežumu katras vamorolona grupas salīdzinājumam ar prednizonu, tāpēc 1. attēlā attiecībā uz šiem mērķa kritērijiem ir sniegts vispārējs ārstēšanas atšķirību, ņemot vērā mērķa kritērijus, novērtējums, kas izteikts kā procentuālās izmaiņas no sākotnējā līmeņa ar 95% ticamības intervāliem.

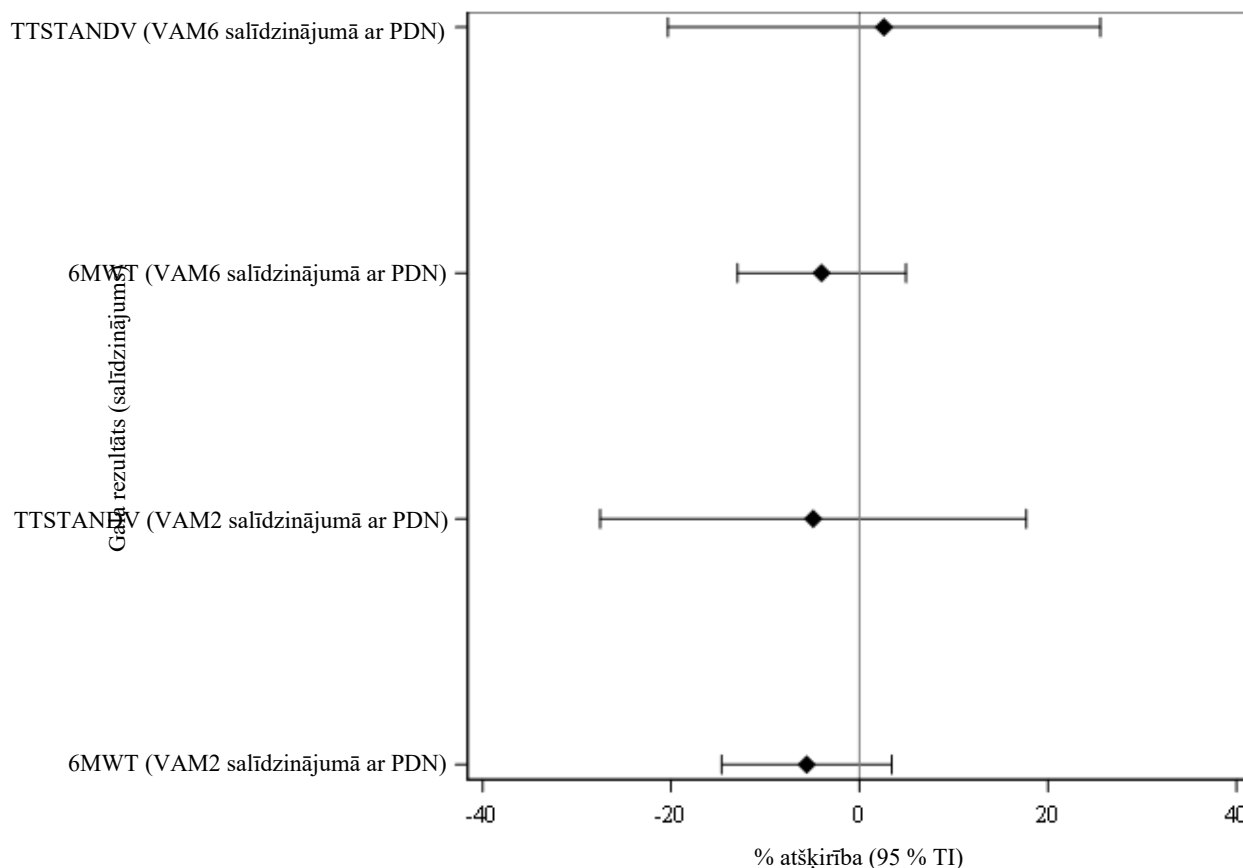
3.tabula. Analīze par izmaiņām no sākotnējā līmeņa, lietojot vamorolonu 6 mg/kg dienā vai vamorolonu 2 mg/kg dienā salīdzinājumā ar placebo 24. nedēļā (1. pētījums)

TTSTAND ātrums (celšanās/s)/TTSTAND sekundēs (s/celšanās)	Placebo	Vam 2 mg/kg/dienā	Vam 6 mg/kg/dienā	Pred 0,75 mg/kg dienā
Sākotnējā līmeņa vidējā celšanās/s	0,20	0,18	0,19	0,22
Sākotnējā līmeņa vidējā s/celšanās	5,555	6,07	5,97	4,92
Vidējās izmaiņas pēc 24 nedēļām	-0,012	0,031	0,046	0,066
Celšanās	-0,62	0,31	1,05	1,24
Uzlabošanās s/celšanās				
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo*	-	0,043 (0,007 ; 0,079)	0,059 (0,022 ; 0,095)	nav datu
Celšanās/s		0,927 (0,042 ; 1,895)	1,67 (0,684 ; 2,658)	nav datu
s/celšanās				
p vērtība	-	0,020	0,002	nav datu
6MWT attālums (metri)	Placebo	Vam 2 mg/kg/dienā	Vam 6 mg/kg/dienā	Pred 0,75 mg/kg dienā
Sākotnējā līmeņa vidējā vērtība (m)	354,5	316,1	312,5	343,3
Vidējās izmaiņas pēc 24 nedēļām	-11,4	+25,0	+24,6	+44,1
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo*	-	36,3 (8,3 ; 64,4)	35,9 (8,0 ; 63,9)	nav datu
p vērtība	-	0,011	0,012	nav datu

Vidējās izmaiņas un atšķirības ir modelī balstītas mazāko kvadrātu vidējās vērtības (*least-squares means*, LSM) un vidējās atšķirības.

Pozitīvi skaitļi norāda uz uzlabojumu salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību. * LSM atšķirības norādītas ar 95 % TI

1. attēls Vamorolona un prednizona salīdzinājumslaika testos motorās funkcijas noteikšanai, analizēti kā procentuālas izmaiņas no sākotnējā līmeņa (mITT-1 populācija)



Testa dati ir standartizēti, par mērķa kritēriju izmantojot procentuālās izmaiņas no sākotnējā līmeņa. Procentiles izmaiņas tiek aprēķinātas (vērtība apmeklējuma laikā — sākotnējā vērtība)/sākotnējā vērtība x 100 %. VAM: Vamorolons, PDN: Prednizons

Prednizons

Visas divu mērķa kritēriju procentuālo izmaiņu vērtības ir ievadītas vienā statistikas modelī (MMRM).

Attiecībā uz vamorolonu 6 mg/kg/dienā visu pārbaudīto apakšējo ekstremitāšu funkcijas mērījumu uzlabojumi, kas novēroti 24 nedēļu laikā, lielākoties saglabājās 48 ārstēšanas nedēļas, savukārt vamorolona 2 mg/kg/dienā devas efektivitātes iznākumu rezultāti bija diezgan pretrunīgi, jo 48. nedēļā samazinājās attiecīgie funkcionālie iznākumu rādītāji, t.i., TTSTAND ātrums un 6MWT, sasniedzot klīniski nozīmīgas atšķirības salīdzinājumā ar vamorolonu 6 mg/kg/dienā, bet NSAA rādītājs samazinājās tikai minimāli.

Pacienti, kuri 1. pētījuma laikā pārgāja no prednizona 0,75 mg/kg/dienā 1. periodā uz vamorolonu 6 mg/kg/dienā 2. periodā, šķiet, saglabāja ieguvumu attiecībā uz šiem motorisko funkciju mērķa kritērijiem, savukārt pacientiem, kuri pārgāja uz vamorolonu 2 mg/kg/dienā, tika novērots samazinājums.

Sākotnēji vamorolona grupās bērni bija mazāki augumā (mediāna -0,74 *standard deviation*, SD un -1,04 SD auguma Z-rādītājs attiecīgi 2 mg/kg dienā un 6 mg/kg dienā grupās) nekā bērni, kuri saņēma placebo (-0,54 SD) vai prednizonu 0,75 mg/kg dienā (-0,56 SD). Auguma procentīles un auguma Z-rādītāja izmaiņas 24 nedēļu laikā bērniem, kas tika ārstēti ar vamorolonu vai placebo, bija līdzīgas, bet, lietojot prednizonu, tās samazinājās. Auguma procentīles un Z-rādītāji, lietojot vamorolonu, 1. pētījumā 48 nedēļu laikā nesamazinājās. Pāreja no prednizona pēc 24 nedēļām 1. periodā uz vamorolonu 2. periodā izraisīja vidējā un mediānā auguma Z-rādītāja palielināšanos līdz 48. nedēļai.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Vamorolons labi uzsūcas un ātri izplatās audos. Pēc iekšķīgas lietošanas kopā ar uzturu mediānais T_{max} ir aptuveni 2 stundas (robežās no 0,5 līdz 5 stundām).

Uztura ietekme

Vamorolona lietošana vienlaicīgi ar maltīti samazināja C_{max} par līdz pat 8 % un aizkavēja T_{max} par 1 stundu salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā. Kopējā sistēmiskā absorbcija, ko mēra ar AUC, palielinājās par 14 %, lietojot vamorolonu kopā ar uzturu. Novērotās absorbcijas atšķirības neizraisa klīniski būtiskas atšķirības sistēmiskajā iedarbībā, un tāpēc vamorolonu var lietot gan ar ēdienu, gan bez tā.

Izkliede

Vamorolona šķietamais izplatīšanās tilpums DMD pacientam ar ķermeņa masu 20 kg, kas lieto vamorolonu, ir 28,5 l, pamatojoties uz populācijas FK analīzi. Olbaltumvielu saistīšanās ir 88,1 % *in vitro*. Asins un plazmas attiecība ir aptuveni 0,87.

Biotransformācija

Vamorolons tiek metabolizēts, izmantojot vairākus I un II fāzes ceļus, piemēram, glikuronidāciju, hidroksilēšanu un reducēšanu. Galvenie metabolīti plazmā un urīnā veidojas tiešas glikuronidācijas ceļā, kā arī hidrogenēšanas ceļā ar turpmāku glikuronidāciju. Konkrētu UGT un CYP enzīmu iesaiste vamorolona metabolismā nav pārliecinoši pierādīta.

Eliminācija

Galvenais eliminācijas ceļš ir metabolisms ar sekojošu metabolītu izdalīšanos urīnā un fēcēs. Vamorolona klīrens DMD pacientam ar ķermeņa masu 20 kg, kas lieto vamorolonu, ir 58 l/h, pamatojoties uz populācijas FK analīzi. Vamorolona terminālais eliminācijas pusperIODS bērniem ar DMD ir aptuveni 2 stundas.

Aptuveni 30% vamorolona devas izdalās ar fēcēm (15,4% neizmainītā veidā) un 57% vamorolona devas izdalās ar urīnu metabolītu veidā (< 1% neizmainītā veidā). Galvenie metabolīti urīnā ir glikuronīdi.

Linearitāte/nelinearitāte

Farmakokinētika (FK) ir lineāra, un vamorolona iedarbība palielinās proporcionāli ar vienu vai vairākām devām. Vamorolons neuzkrājas, to lietojot atkārtoti.

Īpašas populācijas

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem tika pētīta vidēji smagu aknu darbības traucējumu (B klase pēc Čailda-Pjū klasifikācijas) ietekme uz vamorolonu. Vamorolona C_{max} un AUC_{0inf} vērtības pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija aptuveni 1,7 un 2,6 reizes lielākas nekā veseliem pieaugušajiem atbilstoši vecumam, ķermeņa masai un dzimumam. *AGAMREE* deva pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem jāsamazina līdz 2 mg/kg dienā pacientiem ar ķermeņa masu līdz 40 kg un līdz 80 mg pacientiem ar ķermeņa masu 40 kg un vairāk.

Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, vamorolona iedarbības pieaugums ir proporcionāls aknu darbības traucējumu smaguma pakāpei. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc Čailda-Pjū klasifikācijas) nav sagaidāms būtisks sistēmiskās iedarbības palielinājums, tāpēc devas pielāgošana nav ieteicama.

Nav pieredzes par vamorolona lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc Čailda-Pjū klasifikācijas), tādēļ vamorolonu šiem pacientiem nedrīkst lietot (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Nav klīniskās pieredzes par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Vamorolons netiek izvadīts neizmainītā veidā caur nierēm, un sistēmiskās iedarbības palielināšanās nieru darbības traucējumu dēļ ir uzskatāma par maz ticamu.

Ar transportvielām saistīta mijiedarbība

Vamorolons nav P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 vai BSEP inhibitors. Vamorolons *in vitro* vāji inhibē OAT3 un MATE2-K transportvielas. Vamorolons nav P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K vai BSEP substrāts.

Pediatriskā populācija

Līdzsvara stāvoklī vamorolona vidējā ģeometriskā C_{max} un vidējā ģeometriskā AUC bērniem (vecumā no 4 līdz 7 gadiem) tika aprēķinātas, izmantojot populācijas FK, tās bija attiecīgi 1200 ng/ml ($CV\%=26,8$) un 3650 ng/ml.h pēc 6 mg/kg vamorolona dienā lietošanas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotas devas toksicitāte

Atkārtota vamorolona lietošana izraisīja īslaicīgu triglicerīdu un holesterīna, kā arī aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos pelēm un suņiem. Abām sugām novērotais fokālais aknu iekaisums/nekroze varēja attīstīties sekundāri hepatocelulārajai hipertrofijai un vakuolācijai, kas satur glikogēna un lipīdu uzkrājumus, kas, iespējams, atspoguļo glikoneoģenēzes stimulāciju.

Ilgstoša vamorolona devu lietošana izraisīja arī virsnieru garozas atrofiju pelēm un suņiem, kas ir saistīta ar zināmo glikokortikoīdu izraisīto hipotalāma-hipofīzes-dziedzeru ass nomākumu.

Vamorolona primārā pretiekaisuma darbība arī noteica vieglu līdz mērenu limfocītu samazināšanos liesā, aizkrūtes dziedzerī un abu sugu limfmezglos. Nevēlamās aknu un virsnieru dziedzeru atrades un limfoidās izmaiņas pelēm un suņiem attīstījās bez noteiktām drošuma robežām attiecībā uz maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (*maximum recommended human dose*, MRHD), pamatojoties uz AUC.

Genotoksicitāte un kancerogenitāte

Vamorolons neuzrādīja genotoksisku potenciālu standarta testos. Kancerogenitātes pētījumi ar vamorolonu nav veikti, taču tas, ka ilgtermiņa toksicitātes pētījumos nav konstatēti pirmsneoplastiski bojājumi, un pieredze ar citiem glikokortikoīdiem neliecina par īpašu kancerogēnu risku.

Reproduktīvā un attīstības toksicitāte

Standarta reproduktīvās un attīstības toksicitātes pētījumi nav veikti. Vamorolonam nebija nevēlamas ietekmes uz spermatozoīdu un reproduktīvo audu attīstību hroniskas toksicitātes pētījumā pelēm. Pēc hroniskas devas lietošanas suņiem sēkliniekos novēroja nepilnīgi atgriezenisku spermatocītu/spermatīdu deģenerāciju, kas izraisīja oligospermiju un dzimumšūnu atliekas sēklinieku piedēkļos. Turklāt prostatas dziedzerī bija samazinājušies un saturēja mazāk sekrēcijas produktu.

Dzīvnieku mātītēm, ilgstoši atkārtoti devu lietojot suņiem, papildus izraisīja daļēji atgriezenisku divpusēju dzeltenā ķermeņa (*corpora lutea*) trūkumu olnīcās. Tēviņu un mātīšu fertilitātes inhibīcija ir saistāma ar zināmo ietekmi, ko rada ilgstoša glikokortikoīdu terapija, uz hipotalāma-hipofīzes-gonādu asi un tā attīstījās bez noteiktām ar AUC pamatotām drošuma robežām attiecībā uz cilvēkiem, lietojot MRHD.

Juvenilā toksicitāte

Galvenie vamorolona mērķorgāni vīrišķā un sievišķā dzimuma juvenilām pelēm ir līdzīgi pieaugušu peļu mērķorgāniem, piemēram, virsnieru kortikālā atrofija un ar vamorolonu saistīta nevēlama hepatocelulārā deģenerācija/nekroze.

Ar vamorolonu saistītā ietekme, ko novēroja tikai juvenilām pelēm, bija nekaitīga stilba kaulu un ķermeņa garuma samazināšanās tēviņiem un mātītēm, un to saistīja ar lēnākas augšanas izraisīšanu. Turklāt mātītēm tika konstatēta mandibulāro siekalu dziedzeru acināro šūnu hipertrofija. Lai gan augšanas aizture ir labi zināma ietekme, kas saistīta ar glikokortikoīdu lietošanu bērniem, siekalu dziedzeru atrades nozīme bērniem nav zināma. Līmenī, kurā nav novērota nevēlamā ietekme (*no observed adverse effect level*, NOAEL) attiecībā uz vispārējo toksicitāti peļu tēviņiem un mātītēm, nav noteiktas drošuma robežas attiecībā uz iedarbību cilvēkiem MRHD.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Citronskābe (monohidrāts) (E 330)

Nātrija hidroģēnfosfāts (E 339)

Glicerīns (E 422)

Apelsīnu aromatizētājs

Attīrīts ūdens

Nātrija benzoāts (E 211)

Sukraloze (E 955)

Ksantāna sveķi (E 415)

Sālsskābe (pH korekcijai)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pirms atvēršanas

3 gadi.

Pēc atvēršanas

3 mēneši.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C — 8 °C) vertikālā stāvoklī

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Dzintara krāsas stikla pudele ar 100 ml suspensijas iekšķīgai lietošanai ar aizzīmogotu bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu ar zema blīvuma polietilēna ieliktni.

Katrs iepakojums satur vienu pudeli, vienu iespiežamu pudeles adapteri (zema blīvuma polietilēna) un divas identiskas perorālās šļirces (zema blīvuma polietilēna), kas graduētas no 0 līdz 8 ml pa 0,1 ml iedaļām.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Katru perorālo šļirci, kas pievienota *AGAMREE*, var izmantot līdz 45 dienām.

Lietošana ar enterālās barošanas zondi:

AGAMREE var ievadīt caur enterālo barošanas zondi (12 – 24 Fr), nemainot vai neatšķaidot parasto parakstīto devu. AGAMREE nedrīkst sajaukt ar barošanas maisījumu vai citām zālēm. Pirms un pēc AGAMREE ievadīšanas enterālās barošanas zonde ir jāizskalo ar vismaz 20 ml ūdens.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie Strasse 8
D-79539 Lörrach
VĀCIJA
office@santhera.com

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1776/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2023. gada 14. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
D-79539 Lörrach
VĀCIJA

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pacienta brīdinājuma kartīte

Šis pacients ilgstoši saņem ārstēšanu ar *AGAMREE* (vamorolonu), disociatīvu kortikosteroīdu Dišēna muskuļu distrofijas hroniskai ārstēšanai, un tāpēc ir fiziski atkarīgs no ikdienas steroīdu terapijas kā kritiski svarīgām zālēm.

Ja šim pacientam ir slikta pašsajūta (pārmērīgs nogurums, negaidīts vājums, vemšana, caureja, reibonis vai apjukums), ir jāapsver akūtas virsnieru mazspējas vai krīzes iespējamība.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AGAMREE 40 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai
vamorolone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml iekšķīgi lietojamās suspensijas satur 40 mg vamorolona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātrija benzoātu (E 211). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija iekšķīgai lietošanai

1 pudele ar 100 ml iekšķīgi lietojamas suspensijas.
1 pudelē iespējams adapteris
Divas 8 ml perorālās šļirces.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas labi sakratīt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Pēc pirmās atvēršanas pudeli uzglabāt vertikāli ledusskapī.
Izmetiet visu atlikušo suspensiju 3 mēnešu laikā pēc pirmās atvēršanas.

Pirmās atvēršanas datums:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie-Straße 8
D-79539 Lörrach
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1776/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

AGAMREE

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES MARKĒJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

AGAMREE 40 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai
vamorolone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml iekšķīgi lietojamās suspensijas satur 40 mg vamorolona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātrija benzoātu (E 211). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija iekšķīgai lietošanai

100 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas labi sakratīt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP
Pēc pirmās atvēršanas pudeli uzglabāt vertikāli ledusskapī.
Izmetiet visu atlikušo suspensiju 3 mēnešu laikā pēc pirmās atvēršanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie-Straße 8
D-79539 Lörrach
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1776/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Nav piemērojams

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

AGAMREE 40 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai *vamorolone*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir *AGAMREE* un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms *AGAMREE* lietošanas
3. Kā lietot *AGAMREE*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *AGAMREE*
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir *AGAMREE* un kādam nolūkam tās lieto

AGAMREE ir nesteroīds pretiekaisuma līdzeklis, kas satur aktīvo vielu vamorolonu.

AGAMREE lieto, lai ārstētu pacientus no 4 gadu vecuma ar Dišēna muskuļu distrofiju (DMD). DMD ir ģenētiska slimība, ko izraisa defekts distrofīna gēnā, kas parasti veido olbaltumvielu, kura uztur muskuļus veselus un spēcīgus. Pacientiem ar DMD šī olbaltumviela netiek sintezēta un organisms nespēj audzēt jaunas muskuļu šūnas vai aizvietot bojāto muskuli. Tā rezultātā ķermeņa muskuļi laika gaitā kļūst vājāki.

AGAMREE lieto, lai stabilizētu vai uzlabotu muskuļu spēku pacientiem ar DMD.

2. Kas Jums jāzina pirms *AGAMREE* lietošanas

Nelietojiet *AGAMREE* šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret vamorolonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir smaga aknu slimība;
- ja Jūs plānojat vakcinēties vai esat vakcinējies ar dzīvām vai dzīvām novājinātām vakcīnām (piemēram, pret masalām, epidēmisko parotītu, masaliņām vai vējbakām) pēdējās 6 nedēļās. Konsultējieties ar ārstu, ja Jūs jau saņemat ārstēšanu ar *AGAMREE* un plānojat šādu vakcināciju.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms *AGAMREE* lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Endokrīnās funkcijas izmaiņas: virsnieru nepietiekamība

AMAGREE samazina hormona kortizola daudzumu organismā. To sauc par virsnieru mazspēju.

- Jūs nedrīkstat samazināt *AGAMREE* devu vai pārtraukt *AGAMREE* lietošanu, neapspriežoties ar ārstu; ja pēkšņi samazināsi vai pārtrauksi *AGAMREE* lietošanu uz dažām dienām, Jums var attīstīties akūtas virsnieru mazspējas simptomi, piemēram, pārmērīgs nogurums, reibonis vai apjukums, kas var apdraudēt dzīvību; ja mainīsi devu, ārstam var būt nepieciešams rūpīgāk uzraudzīt Jūsu ārstēšanu.
- ja esat pakļauts neparastam stresam (piemēram, akūtai infekcijai, traumatiskiem ievainojumiem vai lielai ķirurģiskai procedūrai), Jums, iespējams, ir jālieto papildu steroīdus saturošas zāles, lai novērstu akūtu virsnieru mazspēju. Pirms *AGAMREE* lietošanas konsultējieties ar ārstu par to, kā rīkoties neparasta stresa gadījumā.
- ja Jūs tiekat ārstēti ar citu kortikosteroīdu, piemēram, prednizonu, Jūs varēsiet pāriet no iepriekšējās lietošanas dienas nākamajā dienā uz *AGAMREE*, bet Jūsu ārsts Jums ieteiks, kādu *AGAMREE* devu Jums vajadzētu lietot.
- ja Jums virsnieru dziedzeros ir tāda veida audzējs, ko sauc par feohromocitomu, ārstam, iespējams, būs stingrāk jāuzrauga Jūsu ārstēšana.

SVARĪGI : *AGAMREE* iepakojumam ir pievienota pacienta brīdinājuma kartīte, kas satur svarīgu drošuma informāciju par virsnieru krīzi. Vienmēr saglabāiet šo pacienta brīdinājuma kartīti.

Ķermeņa masas palielināšanās

- *AGAMREE* var palielināt ēstgribu un līdz ar to arī ķermeņa masu, galvenokārt pirmajos ārstēšanas mēnešos; pirms ārstēšanas un tās laikā ārsts vai medmāsa sniegs Jums padomus par uzturu.

Pacienti ar vairogdziedzera darbības izmaiņām

- ja Jums ir hipotireoze (nepietiekama vairogdziedzera darbība) vai hipertireoze (pārmērīga vairogdziedzera darbība), ārstam var būt rūpīgāk jāuzrauga ārstēšana vai jāmaina deva.

Oftalmoloģiskā iedarbība

- ja Jums vai kādam Jūsu ģimenes loceklim ir glaukoma (paaugstināts acs iekšējais spiediens), ārstam var būt nepieciešams rūpīgāk uzraudzīt ārstēšanu.

Palielināts infekciju risks

AGAMREE var samazināt Jūsu dabīgo rezistenci pret infekcijām.

- Ja Jums ir novājināta imūnā atbildes reakcija (imūndeficīta sindroma, slimības vai citu zāļu, kas nomāc imūno sistēmu, dēļ), ārstam var būt rūpīgāk jāuzrauga Jūsu ārstēšana.
- Ja ārstēšanas ar *AGAMREE* laikā Jums rodas infekcija, ārstam var būt Jūs jāuzrauga rūpīgāk un Jums var būt nepieciešama ārstēšana ar papildu steroīdajām zālēm.

Cukura diabēts

- *AGAMREE* lietošana vairāku gadu garumā var palielināt iespējamību, ka Jums attīstīsies cukura diabēts (ar cukuru saistīta slimība); ārsts var regulāri pārbaudīt cukura līmeni.

Vakcinācija

- ja plānojat vakcinēties ar dzīvām novājinātām vai dzīvām vakcīnām, tas jāveic vismaz 6 nedēļas pirms ārstēšanas ar *AGAMREE* uzsākšanas;
- ja Jums nekad nav bijušas vējbakas vai neesat vakcinēts pret vējbakām, pirms *AGAMREE* lietošanas uzsākšanas Jūs varat apspriesties ar ārstu par vakcināciju.

Trombembolijas notikumi

- ja Jums ir bijuši trombemboliju notikumi (asins receklis organismā) vai slimība, kas palielina asins recēšanas risku, ārstam var būt rūpīgāk jākontrolē Jūsu ārstēšana.

Aknu darbības traucējumi

- ja Jums ir aknu slimība, ārstam var nākties mainīt devu.

Bērni

Nelietojiet *AGAMREE* bērniem, kuri jaunāki par 4 gadiem, jo tas nav pārbaudīts šajā pacientu grupā.

Citas zāles un *AGAMREE*

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, ko lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no tālāk uzskaitītajām zālēm.

- Zāles, ko lieto krampju un neiropātisku sāpju ārstēšanai, piemēram, karbamazepīnu vai fenitoīnu, jo tās var ietekmēt šo zāļu iedarbību.
- Zāles, ko lieto sēnīšu infekciju (tostarp kandidozes un aspergilozes) ārstēšanai un kas pazīstamas kā triazoli, piemēram, itraconazols un vorikonazols, jo tās var ietekmēt šo zāļu iedarbību.
- Antibiotikas, kas pazīstamas kā makrolīdi (piemēram, klaritromicīns) vai ketolīdi (piemēram, telitromicīns), jo tās var ietekmēt šo zāļu iedarbību.
- Antibiotikas, kas pazīstamas kā rifamicīni, piemēram, rifampicīns, jo tās var ietekmēt šo zāļu iedarbību.
- Spironolaktons vai eplerenons, kas pazīstami kā kāliju saudzējoši diurētiskie līdzekļi (līdzekļi, kas palielina urīna izdalīšanos), kurus var lietot asinsspiediena pazemināšanai un sirds un asinsvadu sistēmas darbības aizsardzībai, jo tie var radīt līdzīgu iedarbību kā *AGAMREE*; ārstam var būt jāuzrauga kālija līmenis un jāmaina šo zāļu deva.
- Divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*), augu izcelsmes zāles, ko lieto depresijas un emocionālu traucējumu ārstēšanai, jo tās var ietekmēt šo zāļu iedarbību.

Ja Jums ir jāsaņem vakcīna, vispirms konsultējieties ar ārstu (skatīt 2. punktu „Nelietojiet *AGAMREE*”). Jums nevajadzētu saņemt noteikta veida vakcīnas (dzīvas vai dzīvas novājinātas vakcīnas) līdz 6 nedēļām pirms ārstēšanas uzsākšanas ar *AGAMREE*, jo šajā kombinācijā šīs vakcīnas var izraisīt infekciju, kuru tām paredzēts novērst.

***AGAMREE* kopā ar uzturu un dzērienu**

Ārstēšanas laikā ar *AGAMREE* izvairieties lietot greipfrūtus un greipfrūtu sulu, jo tie var ietekmēt zāļu iedarbību.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Ja esat grūtniece, *AGAMREE* nevajadzētu lietot, ja vien ārsts to nav skaidri norādījis.

Ja esat sieviete, kurai varētu iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā ar *AGAMREE* Jums jālieto efektīva kontracepcija.

Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka ilgstoša ārstēšana ar *AGAMREE* var ietekmēt vīriešu un sieviešu auglību.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Apspriediet ar ārstu, vai slimība ļauj Jums droši vadīt transportlīdzekļus, tostarp velosipēdu, un droši izmantot iekārtas. Nav sagaidāms, ka *AGAMREE* ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus.

AGAMREE satur nātrija benzoātu un nātriju

AGAMREE satur 1 mg nātrija benzoāta (E211) katrā ml.

AGAMREE satur mazāk par 23 mg nātrija 7,5 ml,- būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot AGAMREE

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā AGAMREE deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas un vecuma.

Ja esat 4 gadus vecs vai vecāks un Jūsu ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg, deva parasti ir 6 mg uz kg ķermeņa masas, ko lieto vienu reizi dienā.

Ja esat 4 gadus vecs vai vecāks un Jūsu ķermeņa masa ir 40 kg vai vairāk, deva parasti ir 240 mg, ko lieto vienu reizi dienā.

Ja AGAMREE lietošanas laikā Jums rodas noteiktas blakusparādības (skatīt 4. punktu), ārsts var samazināt devu vai pārtraukt ārstēšanu uz laiku vai pavisam. Jūsu ārsts var samazināt devu, ja Jums ir aknu slimība.

Šīs zāles lieto iekšķīgi. AGAMREE var lietot kopā ar maltīti vai bez tās (skatīt 2. punktu “AGAMREE kopā ar uzturu un dzērienu”).

Lai ievilkto zāles, lietojiet vienu no iekšķīgi lietojamām šļircēm, kas iekļautas iepakojumā. Izmērot devu, izmantojiet tikai šīs perorālās šļirces. Ārsts Jums pateiks, cik daudz zāļu nepieciešams ievilkt ar šļirci Jūsu dienas devai.

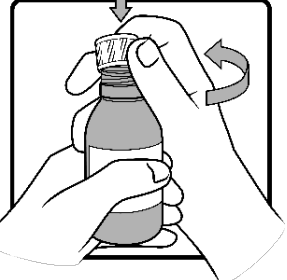
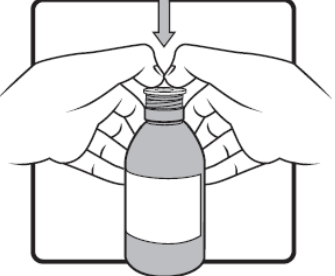
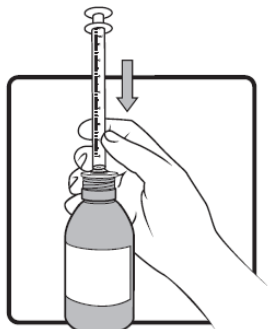
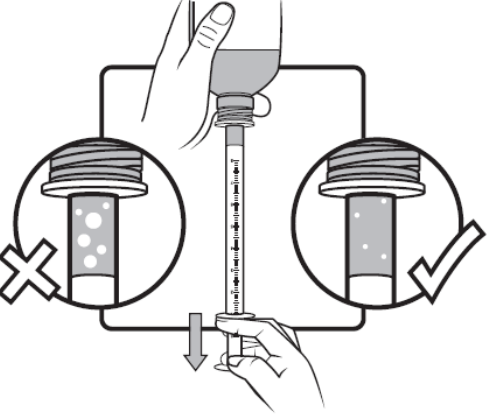
Aprūpētājiem jānodrošina palīdzība saistībā ar AGAMREE lietošanu, jo īpaši attiecībā uz perorālo šļircu lietošanu, lai nomērītu un ievadītu parakstīto devu.

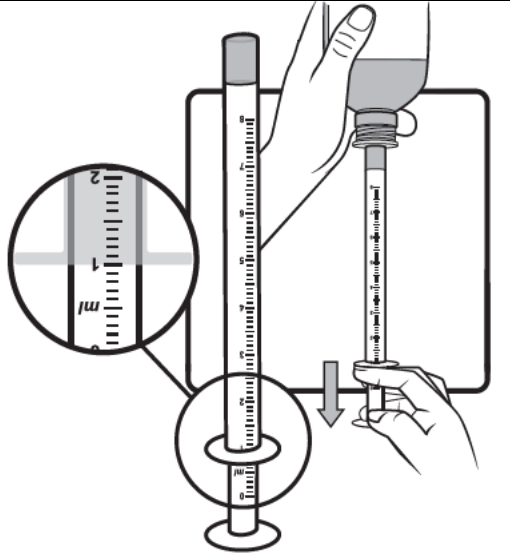
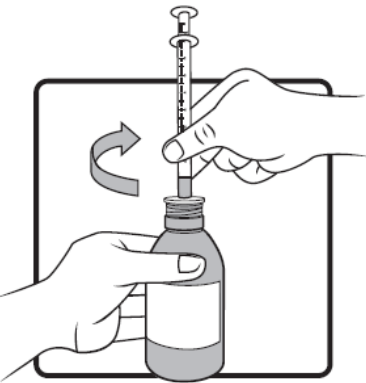
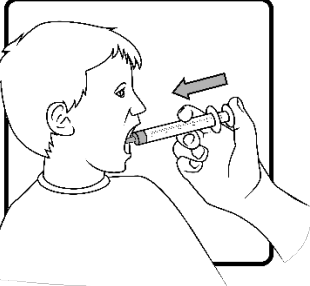
Pudeli labi sakratīt pirms zāļu izvilksanas ar šļirci. Ievelciet devu šļircē perorālai ievadīšanai, pēc tam nekavējoties un lēnām iztukšojiet šļirces saturu tieši mutē. Lūdzu, izlasiet tālāk sniegtos norādījumus, lai uzzinātu vairāk informācijas par to, kā pareizi izmērīt un lietot devu. Sazinieties ar ārstu vai farmaceitu, ja neesat pārliecināts, kā lietot perorālo šļirci.

Pēc Jums parakstītās devas lietošanas izjauciet šļirci perorālai ievadīšanai, izskalojiet šļirci un virzuli zem tekoša auksta krāna ūdens un nožāvējiet gaisā. Iztīrīto perorālo šļirci uzglabā iepakojumā līdz nākamajai lietošanai. Perorālā šļirce jāizmanto tikai līdz 45 dienām. Pēc šī laika likvidējiet to un izmantojiet otru šļirci iekšķīgai lietošanai, kas pievienota iepakojumā. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiert ārstam vai farmaceitam.

KĀ SAGATAVOT AGAMREE IEKŠĶĪGI LIETOJAMĀS SUSPENSIJAS DEVU

Pirms AGAMREE lietošanas/ievadīšanas		
1. solis	Pārliecinieties, ka bērniem neatveramais pudeles vāciņš ir cieši nostiprināts un kārtīgi sakratiet pudeli.	

2. solis	Noņemiet bērniem neatveramo pudeles vāciņu, stingri nospiežot to uz leju un pagriežot pretēji pulkstenrādītāja virzienam.	
3. solis	Stingri ievietojiet pudeles adapteri pudelē. Tas ir jāizdara pirmajā reizē, kad atverat pudeli. Pēc tam adapterim jāpaliek pudelē. Ja pudeles adapteris nokrīt, notīriet to ar aukstu tekošu ūdeni un žāvējiet gaisā vismaz 2 stundas.	
AGAMREE devas sagatavošana		
4. solis	Turiet pudeli vertikāli. Pirms perorālās šļirces gala ievietošanas pudeles adapterī līdz galam nospiediet virzuli uz leju, lai noturētu perorālās šļirces galu. Cieši ievietojiet uzgali pudeles adaptera atverē.	
5. solis	Turiet šļirci vietā un uzmanīgi apgrieziet pudeli otrādi. Lēnām atvelciet virzuli līdz nepieciešamais zāļu daudzums tiek ievilks perorālajā šļircē. Ja perorālajā šļircē ir lieli gaisa burbulīši (kā redzams attēlā kreisajā pusē) vai ja esat ievilcis nepareizu <i>AGAMREE</i> devu, stingri ievietojiet šļirces uzgali pudeles adapterī, kamēr pudele ir vertikālā stāvoklī. Spiediet virzuli līdz galam uz leju, lai <i>AGAMREE</i> ieplūstu atpakaļ pudelē, un atkārtojiet 4. līdz 6. soli.	

6. solis	Pārbaudiet devas mililitros (ml) atbilstību ārsta parakstītajai. Atrodiet iedaļu, lai uz virzuļa nolasītu devu mililitros (ml), kā parādīts attēlā pa labi. Attēlotajā skalā katra līnija atbilst 0,1 ml. Piemērā ir parādīta 1 ml deva. Nelietojiet vairāk par parakstīto dienas devu.	
7. solis	Pagrieziet pudeli ar pareizo pusi uz augšu un uzmanīgi izņemiet perorālo šļirci no pudeles. Neturiet perorālo šļirci aiz virzuļa, jo virzulis var izkrist.	
AMAGREE ievadīšana		
8. solis	Pirms lietošanas zāles nedrīkst sajaukt ne ar kādu šķīdumu. Pacientam, lietojot šīs zāles, ir jāsēž vertikāli. Iztukšojiet šļirces saturu tieši mutē. Uzmanīgi nospiediet virzuli, lai iztukšotu šļirci. Nespiediet virzuli ar spēku. Lai izvairītos no aizrīšanās riska, neiešļāciet zāles mutes dobuma aizmugurē vai rīklē.	
Pēc AGAMREE ievadīšanas		
9. solis	Aizveriet pudeli ar bērniem neatveramu vāciņu pēc katras lietošanas reizes.	

10. solis	Pirms nākamās lietošanas reizes izjauciet perorālo šļirci, skalojiet zem tekoša auksta ūdens un izžāvējiet gaisā. Katru perorālo šļirci, kas pievienota <i>AGAMREE</i>, var izmantot līdz 45 dienām.	
------------------	--	--

Enterālās barošanas zonde

AGAMREE var ievadīt caur enterālās barošanas zondi, ievērojot enterālās barošanas zondes komplektā sniegtos norādījumus. Jālieto parastā parakstītā *AGAMREE* deva, atšķaidīšana nav nepieciešama. Nedrīkst sajaukt ar barošanas maisījumu vai citām zālēm. Pirms un pēc *AGAMREE* ievadīšanas zonde ir jāizskalo, izmantojot enterālās barošanas zondes komplektā iekļauto šļirci. Zondes skalošanai jāizmanto vismaz 20 ml ūdens.

Ja esat lietojis *AGAMREE* vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz *AGAMREE*, sazinieties ar ārstu vai slimnīcu, lai saņemtu konsultāciju. Parādiet *AGAMREE* iepakojumu un šo lietošanas instrukciju. Var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Ja esat aizmirsis lietot *AGAMREE*

Nelietojiet *AGAMREE* vairāk un neatkārtojiet devu.

Lietojiet nākamo devu kā parasti.

Ja Jums ir bažas, konsultējieties ar veselības aprūpes speciālistu.

Ja pārtraucat lietot *AGAMREE*

Lietojiet *AGAMREE* tik ilgi, cik ārsts Jums ir norādījis. Pirms *AGAMREE* lietošanas pārtraukšanas konsultējieties ar ārstu, jo deva ir pakāpeniski jāsamazina, lai izvairītos no nevēlamām blakusparādībām.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ārstēšana ar *AGAMREE* izraisa virsnieru nepietiekamību. Pirms *AGAMREE* lietošanas uzsākšanas konsultējieties ar ārstu (plašāku informāciju skatīt 2. punktā).

Lietojot *AGAMREE*, ir ziņots par šādām blakusparādībām ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- Noapaļotāka seja, pietūkušas sejas izskats (kušingoīds)
- Ķermeņa masas palielinājums (svara pieaugums)
- Palielināta ēstgriba
- Aizkaitināmība
- Vemšana

Par šādām blakusparādībām ziņots bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- Sāpes vēderā
- Sāpes vēdera augšdaļā
- Caureja
- Galvassāpes

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt *AGAMREE*

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Pēc *AGAMREE* atvēršanas pudeli glabā vertikāli ledusskapī (2 °C — 8 °C). Šīs zāles var uzglabāt ledusskapī līdz trim mēnešiem.

Visas neizmantotās zāles izmest 3 mēnešu laikā pēc pudeles pirmās atvēršanas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, ko vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko *AGAMREE* satur

Aktīvā viela ir vamorolons. Katrs ml suspensijas satur 40 mg vamorolona.

Citas sastāvdaļas ir: citronskābe (monohidrāts) (E 330), nātrijs hidroģēnfosfāts (E 339), glicerīns (E 422), apelsīnu aromatizētājs, attīrīts ūdens, nātrijs benzoāts (E 211) (skat. 2. punktu “*AGAMREE* satur nātrijs benzoātu”), sukraloze (E 955), ksantāna sveķi (E 415) un sālsskābe (lai koriģētu pH). Skatīt 2. punktu “*AGAMREE* satur nātrijs benzoātu un nātriju”.

***AGAMREE* ārējais izskats un iepakojums**

AGAMREE ir balta vai gandrīz balta suspensija iekšķīgai lietošanai. Zāles ir dzintarkrāsas stikla pudelē ar noslēgtu bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu ar zema blīvuma polietilēna ieliktni. Pudele satur 100 ml iekšķīgi lietojamas suspensijas. Katrā iepakojumā ir viena pudele, pudeles adapteris un divas identiskas perorālās šļirces dozēšanai. Perorālās šļirces iekšķīgai lietošanai tiek graduētas no 0 līdz 8 ml pa 0,1 ml iedaļai.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Marie-Curie-Straße 8
D-79539 Lörrach
Vācija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.